Aus der 2. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Barmbeck.
Leitender Oberarzt: Dozent Dr. Ferdinand Bertram.

Ueber die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

Ulrich Schleusner
aus Berlinchen/Neumark.

HAMBURG 1938
DRUCKEREI HERMANN BAUER, MARBURG-LAHN

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Bertram
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Weitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

An den Anfang stelle ich das Ergebnis der Durchsicht von 637 Sektionsprotokollen der in den Jahren 1914 bis 1936 im Allgemeinen Krankenhaus Barmbeck gestorbenen und sezierten Diabetiker. Die Übersicht soll Aufschluß geben über die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen des Diabetes, die den Tod herbeigeführt haben.

Der klinischen Diagnose und dem Sektionsbefund nach muß man als Komplikationen, die den Tod herbeigeführt haben, annehmen:

Herz- und Kreislauferkrankungen davon 91 mal Gangrän der Glieder, 48 mal Apoplexie.	251 mal	(39,1%);
Allgemeininfektion (Sepsis) Die von einer Gangrän ausgehende Sepsis wurde unter 1 aufgeführt.	89 mal	(14,0%).
Infekte (Pneumonie, Pyelocystitis)	81 mal	(12,7%)
Tuberkulose (fast ausschließlich der Lunge)	69 mal	(10,8%)
Koma	56 mal	(8,8%)
Carcinom	34 mal	(5,3%)
Cholecystitis	12 mal	
Lebercirrhose (Blutung aus Ösophagusvaricen)	6 mal	
Pankreasapoplexie	4 mal	
Schwangerschaftskomplikationen	3 mal	
Verschiedene andere Komplikationen (Unfälle, Basedow u. a.)	12 mal	

In 20 weiteren Fällen kann man eine bestimmte Todesursache nicht festlegen, weil entweder mehrere pathologische Veränderungen, die den Tod herbeigeführt haben konnten, vorlagen, oder weil auch bei der Sektion keine Ursache festgestellt wurde.

Weit an der Spitze stehen also Erkrankungen von Herz und Kreislauf! Schon an zweiter Stelle folgt der Tod durch Sepsis,

ausgehend meist von Karbunkeln, Furunkeln und Eiterungen der Harnwege, der Gallenwege und der Leber. Diese Zahl zeigt aufs neue, in welch große Gefahr der Diabetiker bei allen Entzündungen dadurch kommt, daß die Abwehrfähigkeit seines Gewebes herabgesetzt ist.

An dritter Stelle stehen die Infekte, meist Pneumonien oder schwere eitrige und hämorrhagische Entzündungen der Harnwege. In einem großen Teil der Fälle, besonders aus der Zeit vor der Einführung des Insulins, haben diese Infekte zu einem Koma geführt, das wegen des schweren Allgemeinzustandes dann nicht mehr beherrscht werden konnte. Diese im Koma gestorbenen Pneumoniker wurden aber doch unter „Infekte" eingereiht, und unter „Koma" wurden nur die Fälle aufgeführt, in denen sich für die Auslösung des Komas wirklich nur die Schwere des Diabetes, grobe Diätfehler oder mangelnde Insulinbehandlung verantwortlich machen ließ. In vielen moribund eingelieferten Fällen wurde als einzige klinische Diagnose Koma genannt. In einem großen Teil dieser Fälle wurde dann aber bei der Sektion ein größerer Eiterherd als koma-auslösender Faktor gefunden.

Die Todesursache „Koma" wurde in den letzten Jahren selten gefunden; seit 1932 starben nur noch jährlich 1 bis 3 Patienten in einem Koma im oben erläuterten Sinne. Im letzten Jahrzehnt steht der Tod durch Herz- und Kreislauferkrankungen noch mehr als früher im Vordergrund, begründet durch das höhere durchschnittliche Sterbealter der Diabetiker (siehe unten). Die Sterblichkeit an Diabetes überhaupt hat von 1914 bis 1936 gleichmäßig zugenommen; es starben 1914 9 Diabetiker und im Jahre 1935 78. Diese Zunahme ist bedingt erstens durch die Zunahme des Diabetes überhaupt und zweitens durch den stärkeren Zugang an Diabetikern im Krankenhause Barmbeck.

Ich komme nun zu meinem eigentlichen Thema.

Leber und Pankreas sind entwicklungsgeschichtlich bekanntlich nahe verwandt; sie sind z. B. bei den Mollusken noch ein Organ, Hepato-Pankreas genannt. Auch topographisch stehen diese beiden Drüsen im engem Zusammenhang, ihre beiden Ausführungsgänge

münden nebeneinander, sie werden vom gleichen Lymphsystem versorgt. Die Wechselbeziehungen zwischen Leber-Gallensystem und Pankreas beschäftigen den Kliniker häufig, z. B. bei der Diagnose akuter oder chronischer Pankreaserkrankungen oder bei der Behandlung der Hepatitis.

In früherer Zeit nahm man an, daß der Diabetes eine Funktionsstörung der Leber sei, wahrscheinlich weil die Leberveränderungen beim Diabetes auf dem Sektionstisch meist auffälliger sind als die des Pankreas. Naunyn wies wohl zum ersten Male auf das Zusammentreffen von Lebererkrankungen und Diabetes hin. Minkowski zeigte die Bedeutung der Leber für den Kohlehydratsstoffwechsel durch seine klassischen Versuche an entleberten Gänsen. Das Blut der Tiere wurde völlig zuckerfrei; die Tiere starben im hypoglykämischen Schock, wenn ihnen nicht dauernd Traubenzucker zugeführt wurde. Man und Magath wiederholten diesen Versuch am entleberten Hund.

Am klarsten zeigte wohl Fischler die Bedeutung der Leber für den Kohlehydratstoffwechsel, indem er durch die sogenannte Eckfistel das Blut der Vena porta direkt in die Vena cava leitete. Nach seinen Untersuchungen enthält die Leber durchschnittlich 3,3% Glykogen. Sie ist der Hauptort der Glykogenbildung, wenn auch Fischler nachweisen konnte, daß Glykogen unabhängig von der Leber (bei Eckfistel-Tieren) in der Muskulatur gebildet werden kann. In der Muskulatur kann Glykogen wahrscheinlich nur aus Traubenzucker gebildet werden. In der Leber dagegen werden die verschiedenen Mono- und Disacharide in Dextrose umgewandelt und diese zu Glykogen aufgebaut. Da zu dieser Umwandlung eine funktionstüchtige Leber notwendig ist, dient die Belastung mit Galaktose als Leberfunktionsprüfung.

Das Muskelglykogen kann nicht bei entleberten oder Eckfistel-Tieren den Blutzuckerspiegel aufrecht erhalten. Die Leber kann aber auch bei kohlehydratarmer Ernährung oder im Hunger Glykogen aus Eiweiß und wahrscheinlich auch aus Fett bilden; sie ist unbedingt notwendig zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels.

Der Abbau des Glykogens in der Leber geschieht fermentativ. Bei Leichenlebern wird eine postmortale Verzuckerung des Glykogens

gefunden. Gesteuert wird Glykogen- Auf- und Abbau durch das vegetative Nervensystem. Auch hier ist übrigens wie bei fast allen Organen das parasympathische System das kraftspeichernde, indem es Glykogen aufbaut, und das sympathische das kraftspendende, indem es durch Vermittelung des Adrenalins Glykogen abbaut und den Organen Blutzucker als Energiequelle zur Verfügung stellt.

Schließlich sei die wichtige Bedeutung des Kohlehydratstoffwechsels in der Leber für den normalen Ablauf des Fettstoffwechsels erwähnt.

Nach Entdeckung des Insulins trat die Leber in ihrer Bedeutung für den Diabetes mellitus zurück. 1928 wiesen dann wieder Katsch und Singer auf die klinischen Zusammenhänge zwischen Leber-, Gallensystem und Pankreas hin. Katsch prägte den Ausdruck: „Diabetes als zweite Krankheit". Er will damit sagen, daß der Diabetes oft eine Folge von chronischen, manifesten oder stummen Cholecystopathien ist. Er und nach ihm mehrere andere Autoren veröffentlichen viele Krankengeschichten, in denen gezeigt wird, wie ein Diabetes im Verlauf einer chronisch recidivierenden Cholecystopathie entstehen kann.

So fanden bei Diabetikern:

Singer in 450 Diabetesfällen 61 (13,5%) mal Gallen- oder Lebererkrankungen;

Ferger bei 19,4% Gallenblasenanamnesen;

Landé bei 2100 Fällen 219 (9,6%) mal in der Anamnese Gallenerkrankungen mit Brückensymptomen.

Auch Joslin beschäftigt sich in seinem großen Werk mit der Frage ausführlich. Bei ihm wurden in 4589 Fällen von Diabetes 199 mal die Diagnose Cholecystitis gestellt. Er findet bei Sektionen von Diabetikern in 25,3% Gallensteine. — Nach Aschoff kommen auf 1000 Sektionen von Nichtdiabetikern 100 bis 150 mal Gallensteine.

Nach Ritschin (zitiert nach Joslin) waren von 10000 Kranken 2% zuckerkrank, von 300 Cholelithiasiskranken aber 23%!

Pedstrom (Joslin) fand bei Cholecystogrammen von Diabetikern in 44% Unregelmäßigkeiten.

Auch in unsere Klinik fällt seit langer Zeit die häufige anamnestische Angabe der Zuckerkranken, gallenleidend zu sein, auf. Ich sah die Sektionsberichte von 355 in den Jahren 1930 bis Juni 1936 im Allgemeinen Krankenhause Barmbeck gestorbenen Zuckerkranken durch. Die Zahl der gefundenen Gallenblasenerkrankungen ist noch höher als die bisher veröffentlichten:

Bei 119 von 355 Fällen wurden Gallensteine gefunden. In 6 Fällen war die Gallenblase entfernt worden. Also in 35,2% waren Gallensteine zu finden oder eine Cholecystektomie vorgenommen worden. Es ist klar, daß diese Zahl auf dem Sektionstisch größer sein muß als die Zahl der im Leben diagnostizierten Cholecystopathien. Das durchnittliche Sterbealter dieser Diabetiker war 62,2 Jahre (gegenüber einem Sterbealter von 47,5 Jahren bei einer ebensogroßen Zahl von Zuckerkranken aus den Jahren 1920 bis 24!). Aber auch unter Berücksichtigung des durchschnittlich hohen Sterbealters ist der Prozentsatz von 36,2 so groß, daß er wohl eindeutig die beträchtliche Häufung von Gallensteinen bei Zuckerkranken erweist.

Das Zusammentreffen von Diabetes und Gallenblasenerkrankungen wird verschieden erklärt. Sicher spielen auch mehrere Dinge eine Rolle. Joslin stellte bei seinem großen Krankengut fest, daß bei gleichzeitiger Zucker- und Gallenkrankheit das Durchschnittsalter für den Beginn der Gallenerkrankung bei 47,7, für die Manifestation des Diabetes bei 51,3 Jahren liegt. Das spräche dafür, daß die Cholecystopathie die primäre Erkrankung wäre.

Joslin und Bertram (Prophylaxe der Zuckerkrankheit) fordern darum auch in bestimmten besonders familiär belasteten Fällen die rechtzeitige Cholecystektomie als wichtige prophylaktische Maßnahme. Auch die in der Literatur veröffentlichten Krankengeschichten scheinen in diesem Sinne zu sprechen.

Haberer fand in 87% akuter Pankreasnekrosen Gallensteine. Nach Katsch können Cholecystopathien nun nicht nur akute, sondern auch leichte, oft durch einen Schmerz im linken Oberbauch erkennbare chronische Pankreasentzündungen auslösen, die

dann zur Inselschädigung führen. — Wiechmann sagt: Das hereditäre Moment ist dieser Form des Diabetes fremd. — Aber mit Singer stimmt auch Bertram darin überein, daß auch hier die Heredität eine wichtige Bedeutung hat. Die Cholecystopathie wandelt einen latenten Diabetes in einen manifesten um. Es verlaufen ja viele Cholecystopathien und die meisten akuten Pankreasentzündungen und überstandenen Pankreasnekrosen ohne nachfolgenden Diabetes, weil in diesen Fällen eben die diabetische Anlage fehlt.

Die Mitbeteiligung des Pankreas bei Erkrankungen der Gallenwege kann lymphogen bedingt sein. Oder es kann die Stauung in den Ausführungsgängen eine aufsteigende Infektion begünstigen. Einige Autoren, z. B. Bowen, bringen das Zusammentreffen der beiden Erkrankungen mit der für den Diabetes sowie für die Cholecystopathie schädlichen fettreichen Ernährung in Zusammenhang. — Folgender Erklärungsversuch sei noch genannt. Wenn in den Sektionsprotokollen eine Charakterisierung der Steine erfolgte, so hieß es fast durchweg „Cholesterinsteine". Oft fand sich auch die Bemerkung „Cholesteatose der Gallenblase". Auch Hunt (zitiert nach Joslin) verglich 20 Gallensteine von Nichtdiabetikern mit 20 von Diabetikern. Die letzteren waren viel cholesterinreicher. Bekanntlich ist beim Diabetiker der Cholesterinstoffwechsel gestört, meist besteht eine deutliche Cholesterinämie. Diese für die Gefäßveränderungen und für die frühzeitige Bildung des Arcus senilis wichtige Störung kann auch einen großen Teil der Gallensteinbildungen erklären. Diese Feststellungen berühren eng das Problem, daß beide Erkrankungen auf gleicher Konstutition beruhen.

In der älteren Literatur, aus der Vorinsulinzeit, wird als typische Diabetesleber die Fettleber genannt. Bei 355 Sektionen der Insulinzeit (1930—36) findet sich nur 13 mal eine makroskopisch erkennbare Fettleber; davon ist in 7 Fällen die Verfettung durch eine ausgedehnte Darmtuberkulose hervorgerufen. Es soll nicht bestritten werden, daß sich auch heute noch mikroskopisch sehr oft eine Verfettung der Leber und anderer Organe beim Diabetes findet. Es ist aber nachgewiesen, daß eine längere Insulinbehandlung die Leber entfetten kann und wieder Glykogenreserven anreichert.

Aber eine andere Leberveränderung findet sich offenbar häufiger, als das bisher beschrieben wurde:

> In 45 Fällen, also in 12,7% finden sich schon makroskopisch Zeichen einer Lebercirrhose; und zwar bei 24 Männern und 21 Frauen! Nur in einem Drittel der Fälle war die Cirrhose so ausgeprägt, daß sie klinisch diagnostiziert werden konnte. Immerhin waren in 6 Fällen Blutungen aus Ösophagusvaricen die unmittelbaren Todesursachen gewesen.

Welches sind die Gründe für das gleichzeitige Vorkommen von Zuckerkrankheit und Lebercirrhose? Der so oft angeschuldigte Alkohol in diesen Fällen wohl nur selten, denn auffallend ist die fast gleichgroße Belastung des weiblichen Geschlechts. Man könnte eine koordinierte Cirrhose von Leber und Pankreas auf konstitutioneller Basis annehmen.

Viel wahrscheinlicher ist aber der Hauptgrund die starke Belastung, die die Leber des Zuckerkranken erfährt, ganz besonders bei der bisher üblichen Therapie mit fettreicher Diät. Die Glykogenarmut der diabetischen Leber setzt ihre Widerstandskraft herab, genau so wie viele andere Gewebe des Zuckerkranken widerstandsloser als gesunde Gewebe mit normalem Glykogengehalt sind. — Zwar ist nicht in allen Fällen eine diabetische Leber glykogenarm. Aber Singer u. a. veröffentlichten Bilder, die eine deutliche „Glykogendegeneration" der Leberzellkerne zeigten. Die diabetische Leber ist gegen Infekte, die als Vorläufer der Cirrhose aufgefaßt werden, anfälliger. Das zeigt unter anderem die von von Bergmann (Funktionelle Pathologie) erwähnte Ikterusendemie, bei der von 34 Erkrankten 28 Diabetiker waren! Die Leberschutztherapie mit Insulin und Traubenzucker und die Vorbereitungen eines Zuckerkranken zur Operation beruht auf diesen Tatsachen. — Auch alkoholtoxisch wird die glykogenarme Leber sicher leichter geschädigt. Es erscheint so wahrscheinlich, daß die Lebercirrhose die sekundäre Erkrankung ist. Dafür spricht auch, daß in der Mehrzahl der Fälle die Lebercirrhose eine beginnende, klinisch noch nicht manifestierte ist. Die Zuckerkrankheit war in allen Fällen viel länger bekannt.

Ich sah in 20 von den 45 Fällen die Krankengeschichten genauer durch. In 6 von diesen 20 Fällen war die Diagnose klinisch gestellt. Aber in allen Fällen bestand der Diabetes seit Jahren, die Lebercirrhose kam erst dazu. – Striek beschreibt einen Fall von ausgeprägter Lebercirrhose bei einem seit längerer Zeit beobachteten Diabetes. Er sah, daß mit Verschlimmerung der Cirrhose der Harnzucker schwand, und der Blutzucker normal wurde. Bei unseren Fällen trat nur 2 mal eine Besserung der Stoffwechsellage ein, davon einmal erst 8 Tage vor dem Tode. Singer erklärt diese in seltenen Fällen beobachtete „Besserung" der Zuckerkrankheit durch das Darniederliegen des Gesamtstoffwechsels, mit dem ein Absinken des Blutzuckers verbunden sein kann.

Für die Schädigung der Leber bei fast allen Zuckerkranken sprechen auch die häufig erhöhten Bilirubinwerte, die stets mitbestimmt wurden. Als Durchschnittswert bei 80 in den Monaten Juli bis September 1936 aufgenommenen Diabetikern wurde 1,15 Einheiten gefunden.

Eine Beobachtung, die kürzlich Chaikoff und Kaplan beschrieben, scheint obige Ausführungen über die Häufigkeit der Lebercirrhose bei Diabetikern zu bestätigen. Wenn es gelang, pankreaslose Hunde mit Insulin über mehrere Jahre am Leben zu erhalten, dann trat zuerst eine Verfettung, später aber eine Entfettung der Leber und cirrhotische Veränderungen in allen 5 Fällen ein.

Auch das in dieser Arbeit Ausgeführte scheint die Umstellung der Diät des Zuckerkranken von der fettreichen, kohlehydratarmen auf die kohlehydratreiche, fettarme Kost zu rechtfertigen.

Zusammenfassung.

Es wird eine Todesursachenstatistik der sezierten an Zuckerkrankheit und ihren Komplikationen Gestorbenen aufgestellt.

In einem hohen Prozentsatz (35,2) wurden Gallensteine gefunden. Das Zusammentreffen von Diabetes und Gallensteinen wird erklärt durch entwicklungsgeschichtliche und topographische Beziehungen und durch Störungen des Cholesterinstoffwechsels.

Bei Sektionen von Diabetikern fand sich auffallend häufig eine Lebercirrhose. Diese Leberveränderung wird z. T. durch die Glykogenarmut der diabetischen Leber erklärt.

Als Zeichen der bei Diabetes häufigen Leberschädigung sind die Bilirubinwerte im Serum oft erhöht.

Es wird auf die therapeutischen Folgerungen aus diesen Ergebnissen hingewiesen: Fettarme Ernährung, Leberschutztherapie und rechtzeitige Cholecystektomie.

Zum Schluß danke ich Herrn Oberarzt Dr. Bertram für die Anregungen und Ratschläge zu dieser Arbeit.

Literatur.

von Bergmann: Funktionelle Pathologie. 2. Aufl. J. Springer 1936.
Bertram: Die Zuckerkrankheit. Verl. Thieme 1934.
— — Die Prophylaxe der Zuckerkrankheit. Med. Welt. 1936. Nr. 30 u. 32.
Bingel: Münch. med. Wchschrft. 1930 Nr. 12.
Ferger: Zeitschrft. f. kl. Med. 119. S. 81.
Horwitz: Med. Kl. 1928. Nr. 33.
Katsch: Arch. f. Verdauungskrht. H. 43.
Landé: Kl. Wschrft. 1931. H. 10.
Joslin: Treatment of Diabetes mellitus. 6. Aufl. Lea u. Febiger, Philadelphia.
Singer: Z. kl. Med. 114. S. 497.
— — Med Klin. 1928. H. 33.
Strauß: Deutsche Med. Wschrft. 1929. S. 1453.
Striek: Diabetes u. Lebercirrhose.
Unger: Ztschrft. f. kl. Med. 1934. 127.
Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber.
Chaikoff und Kaplan: Über das Überleben von Hunden nach vollständiger Pankreasexstirpation. Kongr. Zbl. inn. Med. Bd. 93. H. 7.

Lebenslauf.

Ich wurde am 29. 2. 1912 in Berlinchen (Neumark) als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Walter Schleusner und seiner Ehefrau Magdalene, geb. Isbary, geboren. Von 1918 bis 1925 besuchte ich die Privat- und die Mittelschule meines Heimatortes und von 1925 bis 1931 die städtische Oberschule zu Frankfurt/Oder, an der ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand. Ostern 1931 studierte ich in Marburg. August 1933 bestand ich in Marburg die ärztliche Vorprüfung. Ostern 1934 bis Ostern 1937 studierte ich in Hamburg, wo ich im Mai 1937 das medizinische Staatsexamen bestand. Oktober 1934 bis Oktober 1935 diente ich ein Jahr freiwillig beim Heer. Vom Juni bis Dezember 1937 war ich Medizinalpraktikant am Allgemeinen Krankenhause Barmbeck. Seit Januar 1938 bin ich Medizinalpraktikant am Städtischen Krankenhause in Stettin.